

高知県で流行したエンテロウイルス

松本 一繁・森光 俊晴・細見 卓司*¹⁾・松本 道明・安藤 徹

Enteroviruses Detected by Infectious Agents Surveillance System in Kochi

Kazushige MATSUMOTO, Toshiharu MORIMITSU,
Takushi HOSOMI, Michiaki MATSUMOTO, Tooru ANDOU

【要旨】 エンテロウイルスは手足口病、ヘルパンギーナ、無菌性髄膜炎などの疾患の原因として知られており、特に小児で重要である。高知県では感染症発生動向調査によりこれらの疾患の発生動向及び病原体の検出を行っている。毎年夏季に患者報告が多く、これに伴って原因ウイルスとしてエンテロウイルスが検出されている。平成23年は年初からほぼ毎週のようにCoxsackievirus A6が検出され、通常の流行期である夏季より早くCoxsackievirus A6単独の流行の後、Coxsackievirus A16が流行に加わり収束した。翌平成24年は非流行期に全く検出されず、第22週からCoxsackievirus A9を筆頭にCoxsackievirus A2、Coxsackievirus A4及びCoxsackievirus A12が同時に検出されるようになった。平成25年（第30週まで）は平成24年と同じく非流行期が見られたのち、第18週にCoxsackievirus B5、第23週にEnterovirus71が検出された。高知県での手足口病などエンテロウイルス感染症は、全国での流行とは若干異なるウイルスにより引き起こされ、平成23年のように比較的長期にわたらずとも第20週頃に検出されるウイルスがその年の主要な流行株であることが示唆された。検出したウイルスの情報を速やかに還元することで小児感染症の蔓延防止に役立てたい。

Key words：エンテロウイルス、コクサッキーウイルス、エコーウイルス、手足口病、ヘルパンギーナ、無菌性髄膜炎
Enterovirus, Coxsackievirus, Echovirus, Hand foot and mouth disease; HFMD, Herpangina, AE, Aseptic Meningitis, AM

I はじめに

エンテロウイルスは、ピコルナウイルス科に属するポリオウイルス、A群コクサッキーウイルス（以下CA）、B群コクサッキーウイルス（以下CB）、エコーウイルス（以下EchoV）、エンテロウイルス（68～71型）など多数のRNA ウイルスの総称である。ウイルスは直径約30nmのエンベロープを持たない正二十面体、60個の蛋白質サブユニットと+鎖RNAで構成される強固な粒子である。感染様式は経口的であり、胃や腸管内の環境条件や多くの酵素類に抵抗する。ヒトのさまざまな臓器で増殖するため、手足口病、ヘルパンギーナ、無

菌性髄膜炎、感染性胃腸炎、ウイルス性肺炎などの原因ウイルスとして報告されている。特に小児において重要な疾患である。ウイルスは血清型ごとに免疫は成立するが抗原的に交差しないため、複数のウイルスが流行すると一度感染治癒しても再び同じ疾患にかかることもある。高知県においても初夏から秋にかけて毎年流行し、時に大流行することがある¹⁾。

手足口病、ヘルパンギーナ、無菌性髄膜炎は感染症発生動向調査により小児・基幹定点医療機関から定期的に患者数の発生報告を受け、検査定点より検体を収集、検査して診断された疾患の病原体について調査を行っている。

*1) 高知県食肉衛生検査所

今回、本調査により県内のエンテロウイルス感染症の流行について若干の知見が得られたので報告する。

II 材料と研究方法

検査材料は、平成23年第1週～平成25年第30週までの感染症発生動向調査により、指定した医療機関から送付された患者の咽頭拭い液949検体、髄液99検体、便404検体の合計1,452検体を用いて遺伝子学的検査および培養細胞による中和反応を行った。

遺伝子学的検査ではQiaamp viral RNA mini kitで遺伝子を抽出し、SuperScript® II RNase H-Reverse Transcriptase による逆転写後、エンテロウイルス特異的なプライマー E-F、E-R²⁾ でスクリーニングした。陽性となった検体を、CODEHOP VP1 RT-PCR 法³⁾ およびBigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit、Applied Biosystems 3130ジェネティックアナライザを用いて塩基配列を決定した。決定した塩基配列はBLAST検索により最も一致率の高い遺伝情報を検出ウイルス遺伝子とした。培養細胞による中和反応は、FL、RD-18S、Vero、LLC-MK2の各細胞に接種し、細胞変性反応（CPE）を起こした上清をエンテロウイルス血清抗体により中和してウイルスを同定した。疫学情報は感染症発生動向調査により得られた疾患名ごとに分類した。

III 結果

エンテロウイルスの検出は平成22年第47週から平成24年第29週までに1,452検体検査を行い、中和抗体による同定8件、遺伝子学的検査276件の合計284件検出した。検出したウイルスの内訳は表1、検出ウイルスの週ごとの推移はグラフ1のとおりであった。疾患ごとに検出ウイルスは表2～5のとおりであった。

平成23年に手足口病やヘルパンギーナではCA6が主要な流行ウイルスであった。全国の検出状況⁴⁾と比較すると無菌性髄膜炎は全国の流行株を反映していたが、手足口病では全国でCA16が、ヘルパンギーナではCA10であり、流行のピークではこれらのウイルスも検出されていたものの高知県内主要流行ウイルスのCA6と異なった。

平成24年はCA2、CA4、CA9とCA12の複数のウイルスによる流行で、主要なウイルスはCA9であった（グラフ2）。グラフでもわかるとおりCA9とCA4が流行し、CA4が終息後CA2、CA12が散見されてエンテロウイルスの流行が終息した。

平成25年は第30週までではあるが、ウイルスが特定の症状、診断のものから検出されていた（表6）。CB5は無菌性髄膜炎だけでなく感染性胃腸炎からも分離されており、注意すべきである。

表1 エンテロウイルスの検出状況

	平成22年	平成23年	平成24年	平成25年	合計
Coxsackievirus A2			11		11
Coxsackievirus A4			15		15
Coxsackievirus A5			2		2
Coxsackievirus A6	5	74		6	85
Coxsackievirus A8				14	14
Coxsackievirus A9			45		45
Coxsackievirus A10		6	3		9
Coxsackievirus A12			15		15
Coxsackievirus A16		15	2		17
Coxsackievirus B1		3			3
Coxsackievirus B2		2			2
Coxsackievirus B3		1			1
Coxsackievirus B4		2	1	3	6
Coxsackievirus B5			1	19	20
Echovirus 6		11		1	12
Echovirus 7			9		9
Echovirus 9			2		2
Echovirus 25	3				3
Enterovirus 71				13	13
各年検出数	8	114	106	56	284

表2 手足口病から検出したエンテロウイルス

	平成22年	平成23年	平成24年	平成25年	合計
Coxsackievirus A5			1		1
Coxsackievirus A6	3	60		4	67
Coxsackievirus A8				1	1
Coxsackievirus A9			2		2
Coxsackievirus A10		3	2		5
Coxsackievirus A12			1		1
Coxsackievirus A16		15	2		17
Coxsackievirus B4		1			1
Coxsackievirus B5				1	1
Echovirus 6		2			2
Enterovirus 71				10	10
各年分離株数	3	81	8	16	108

表3 ヘルパンギーナから検出したエンテロウイルス

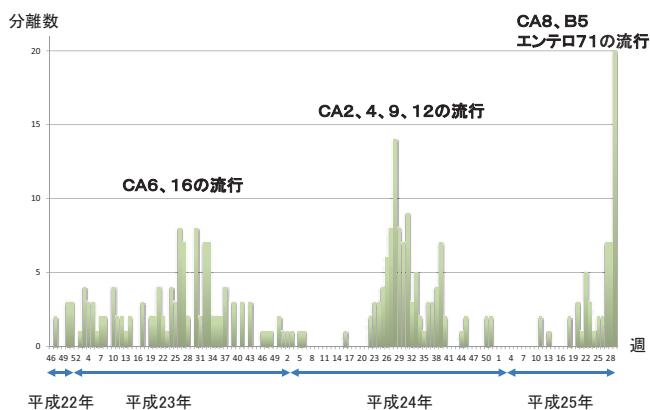
	平成22年	平成23年	平成24年	平成25年	合計
Coxsackievirus A2			5		5
Coxsackievirus A4			11		11
Coxsackievirus A6	2	12		1	15
Coxsackievirus A8				11	11
Coxsackievirus A9			3		3
Coxsackievirus A10		3			3
Coxsackievirus A12			6		6
Coxsackievirus B4		1			1
Echovirus 7			1		1
Echovirus 25	1				1
Enterovirus 71				1	1
各年検出数	3	16	26	13	58

表4 無菌性髄膜炎から検出したエンテロウイルス

	平成22年	平成23年	平成24年	平成25年	合計
Coxsackievirus A9			2		2
Coxsackievirus B1		3			3
Coxsackievirus B4				1	1
Coxsackievirus B5				4	4
Echovirus 6		5			5
Echovirus 7			1		1
各年検出数	0	8	3	5	16

表5 その他疾患から検出したエンテロウイルス

	平成22年	平成23年	平成24年	平成25年	合計
Coxsackievirus A2			6		6
Coxsackievirus A4			4		4
Coxsackievirus A5			1		1
Coxsackievirus A6		2		1	3
Coxsackievirus A8				2	2
Coxsackievirus A9			38		38
Coxsackievirus A10			1		1
Coxsackievirus A12			8		8
Coxsackievirus B2		2			2
Coxsackievirus B3		1			1
Coxsackievirus B4			1	2	3
Coxsackievirus B5			1	14	15
Echovirus 6		4		1	5
Echovirus 7			7		7
Echovirus 9			2		2
Echovirus 25		2			2
Enterovirus 71				2	2
各年検出数	2	9	69	22	102



グラフ1 週ごとのエンテロウイルス検出の推移

表6 平成25年に検出したエンテロウイルスと疾患

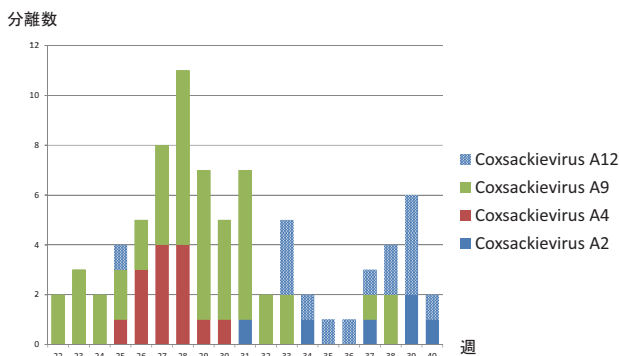
	感染性胃腸炎	手足口病	ヘルパンギーナ	無菌性髄膜炎	その他
Coxsackievirus A8		1	11		2
Coxsackievirus B5	8	1		4	6
Enterovirus 71		10	1		2

IV 考察

エンテロウイルスは手足口病、ヘルパンギーナ、無菌性髄膜炎などの疾患の原因として知られており、特に小児で重要である。高知県では感染症発生動向調査によりこれらの疾患の発生動向及び病原体の検出を行っており、毎年夏季に患者報告が多く、これに伴って原因ウイルスとしてエンテロウイルスが検出されている。

平成23年は全国的にもCA6が広く検出されていた。高知県でも年初からCA6が検出され、手足口病、ヘルパンギーナで非常に多く検出した。この年のCA6は非流行期とされる冬季の平成22年第50週からすでに散発的に検出され、この年の流行を形成したことがうかがえる。このようなCA6の流行は平成17年にも発生している⁵⁾。流行したCA6は遺伝子的にも比較的近似であることが系統樹解析によって裏付けられている⁶⁾ことから、非流行期におけるウイルス検出とその傾向が、翌シーズンの流行ベースとなる可能性を示している。

平成24年は流行初期にCA9、CA4分離され、その後CA2、CA12が検出された(グラフ2)。全国の流行は手足口病でCA16やEnterovirus71、ヘルパンギーナでCA4であったことから地域的にも全国とはやや異なるウイルスの流行がみられていた。また平成23年と異なり、流行期間中でも流行ウイルスが変わることが示され、感染症動向調査週報などにより情報を発信する必要がある。また、平成24年の検出ウイルスは手足口病やヘルパンギーナではなく、その他疾患からの検出が多かったことから典型的な症状をおこさないウイルスだったのかもしれない。



グラフ2 平成24年に検出したエンテロウイルスの推移

平成25年は平成24年と異なり、診断とウイルス検出が明確であった（表6）。Enterovirus71は全国でも流行が特に多く、小児に対して重症化することが知られている。Enterovirus71は平成22年にも流行したが、その時のウイルスとは異なる遺伝子型であった⁷⁾。流行時には遺伝子型についても注意が必要である。また、CB5が無菌性髄膜炎や感染性胃腸炎から比較的多く検出されたことも特徴で感染症週報により注意を喚起したところである。

週別の検出状況から第20週（5月末ごろ）に検出されたウイルスがその年の主要な流行ウイルスとなることが示された。また流行期終盤には別のウイルスによる流行も示唆されたことから、これらのウイルス検出情報発信は患者受診時の早期診断に重要である。このことからエンテロウイルスに関する血清型、遺伝子型データの蓄積とその解析は、高知県下での流行ウイルス型の予測に有用であり、さらなるデータの蓄積が必要である。

IV 文 献

- 1) 千屋誠造ら:高知県におけるコクサッキーA群ウイルスの疫学(1981年~1993年), 高知衛研報, 40, 33-38, 1993
- 2) 谷脇妙ら:エンテロウイルス検出用RT-PCRプライマーの検討, 高知衛研報, 54, 29-34, 2008
- 3) Nix WA, *et al.*, J Clin Microbiol 44: 2698-2704, 2006
- 4) 国立感染症研究所病原微生物検出情報:<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr/510-surveillance/iasr/graphs/1532-iasrgv.html>
- 5) 千屋誠造ら:高知県におけるコクサッキーウイルスA6型による手足口病の流行, 高知衛研報, 51, 37-41, 2005
- 6) 松本一繁ら:平成23年に高知県で流行したエンテロウイルス, 高知衛研報, 56, 37-41, 2012
- 7) 2013年上半期に手足口病, ヘルパンギーナ患者検体から検出されたエンテロウイルスについて—高知県:<http://www.nih.go.jp/niid/ja/hfmd-m/hfmd-iasrs/3825-pr4032.html>